

200721007B

厚生労働科学研究研究費補助金
がん臨床研究事業

第IV期食道がんに対する標準的治療法の
確立に関する研究

平成17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 安藤 暢敏

平成20(2008)年3月

目 次

I. 総合研究報告	
第IV期食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究-----	1
安藤暢敏	
(資料) JCOG0303 プロトコール概要	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	8
III. 研究成果の刊行物・別刷-----	12

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書

第IV期食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究

主任研究者 安藤 暢 敏 東京歯科大学市川総合病院 病院長 外科教授

研究要旨：第IV期（stage IV）食道がん（T4、M1lym）切除例の予後は極めて不良であり、外科手術に代わり化学放射線併用療法が標準的治療になりつつある。そのレジメンとして低用量シスプラチン/5-FU(FP)+放射線治療 RT がそのやりやすさから本邦では広く採用されているが、その有効性・安全性の検証が必要である。そこで JCOG 食道がんグループ(JEOG)は、通常用量 FP+RT と低用量 FP+RT とのランダム化第II/III相試験(JCOG0303)を2004年3月に開始した。第II相終了予定の06年3月時には目標110例の1/2という症例集積の遅延に対し適格規準の緩和や、JCOG 消化器がん内科グループから17施設の合流による参加施設数の増加などの対応策を講じ、07年2月末で登録84例と目標に近づいた。しかしこの時点で治療関連死亡が7例となったために症例登録を一時中止し、プロトコール改訂後の8月に再開した。08年3月に107例の登録となり、ランダム化第II相部分の評価とその結果による第III相試験への移行を次々回モニタリングの結果をもとに検討する予定である。

分担研究者

篠田 雅幸

愛知県がんセンター中央病院副院長

加藤 健

国立がんセンター中央病院第1領域外来部医長

清水 秀昭

栃木県立がんセンター副病院長

宇田川 晴司

虎ノ門病院消化器外科部長

山名 秀明

久留米大学医学部集学治療センター教授

青山 法夫

神奈川県立がんセンター消化器外科部長

中村 努

東京女子医科大学消化器外科講師

河野 辰幸

東京医科歯科大学食道・胃外科准教授

松原 久裕

千葉大学大学院先端応用外科教授

藪崎 裕

新潟県立がんセンター新潟病院外科部長

渡辺 剛

京都大学医学研究科腫瘍外科准教授

矢野 雅彦

大阪府立成人病センター消化器外科主任部長

栗田 啓

国立病院四国がんセンター外科統括診療部長

三梨 桂子

国立がんセンター東病院内視鏡部医長

池田 健一郎

岩手医科大学第1外科准教授

北川 雄光

慶應義塾大学外科教授

幕内 博康

東海大学医学部消化器外科教授

池内 駿之

国立病院東京医療センター外科医長

神田 達夫

新潟大学大学院医歯学総合研究科講師

辻仲 利政

国立病院大阪医療センターがんセンター長

坪佐 恭宏

静岡県立静岡がんセンター食道外科部長

多幾山 涉

広島市立安佐市民病院副病院長

藤 也寸志

国立病院九州がんセンター消化器外科部長

高木 正和

静岡県立総合病院消化器センター核医学部長

A. 研究目的

本研究は、遠隔臓器転移を伴わない高度進行食道がんに対する標準治療の確立を目的とする。食道扁平上皮癌未治療例のうち、T4 症例（腫瘍が気管・気管支や大動脈などの縦隔周囲臓器へ直接浸潤）およびM1 リンパ節転移例（頸部や腹腔動脈周囲などの遠隔リンパ節転移例）を対象とし、従来行われてきた通常用量シスプラチン+5-FU(FP)+ 放射線療法(RT)と、そのやりやすさから本邦では広く使われている低用量 FP+RT とのランダム化第 II/III 相試験

(JCOG0303) を JCOG 食道がんグループの多施設共同研究として行う。

Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoint として完全奏効割合、治療完遂割合、有害事象とする。

B. 研究方法

1. 適格条件

- (1) 組織診で扁平上皮癌の診断が得られた胸部食道癌。
- (2) 切除不能の Stage III、IV。すなわち画像診断にて周囲臓器への直接浸潤(T4)が強く疑われる、または切除不能な転移リンパ節腫大(N1)か、照射可能な範囲内の遠隔リンパ節転移(M1 LYM)を有する。
- (3) 遠隔臓器転移、食道気道瘻、食道縦隔瘻を有さない。
- (4) 20 歳以上 75 歳以下。
- (5) ECOG の PS が 0~2。
- (6) 十分な肝、腎、骨髄、肺機能を有する。
- (7) 前治療がない。
- (8) 本人から文書により Informed Consent が得られている。

2. 治療計画

(A) 通常用量 FP・放射線(RT)同時併用療法
Cisplatin 70 mg/m²/day は Day 1, 29 に volus 投与。
5-FU 700mg/m²/day は Day 1-4, 29-32 に持続静注。
放射線治療は 1 日 1 回 2Gy、週 5 回、計 30 回、総線量 60Gy、総治療期間 40 日とする。

(B) 低用量 FP・放射線(RT)同時併用療法
Cisplatin 4mg/m²/day は連日照射前に 1 時間かけて投与。5-FU 200mg/m²/day は月一金曜日まで持続静注。放射線治療は 1 日 1 回 2Gy、週 5 回、計 30 回、総線量 60Gy、総治療期間 40 日とする。

3. ランダム化第 II/III 相試験の研究計画

ランダム化第 II 相試験では全生存期間を primary endpoint として、2 年集積、1 年追跡、1 群あたり 55 例で非劣性デザインにより検証し、低用量 FP+RT が通常用量 FP+RT に比べ有意に劣っている場合には第 III 相試験には進まない。非劣性が証明された場合には他のメリット(具体的な毒性の軽減など)を検索した上で、第 II 相試験終了時に期待のもてる新しい治療法がない場合に第 III 相試験へ進む。第 III 相試験では低用量 FP+RT の非劣性を検証する。第 III 相試験を続けた場合、計 5 年登録、1 年追跡として 1 群あたり計 182 例集積すればパワーを有する非劣性試験となる。

(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー) 保護を厳守する。

研究の第三者的監視: JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。

C. 研究結果

2004年3月に症例登録開始となったが、第II相登録終了予定の2006年3月での登録数は目標数の約半数(52例)で、予定ペースを大きく下回った。その要因の一つは、登録の適格規準が当初予想していたよりも厳しかったためである。例えば腫瘍占居部位が胸部上部食道の場合には、腫瘍口側縁がわずかでも頸部食道にかかっている場合には不適格であった。そこで放射線治療医との検討により、安全性に問題ない範囲で腫瘍口側縁が一部頸部食道にかかる場合も適格とした。

これらの適格規準緩和を含むプロトコル改訂を06年5月に行い、第II相部分の登録期間を2年から4年へ、従って第III相部分の登録期間

を5年から7年へ延長した。さらに症例登録促進の対策として、06年7月以降 JCOG消化器がん内科グループの17施設が徐々に合流し、全42施設で症例登録に努めて来た結果、07年2月末現在84例が登録された。この間に治療との因果関係を否定できない死亡が7例(放射線肺臓炎、食道・大動脈瘤による出血、食道・気管瘻、上部消化管出血、など)認められ、登録中止規定に該当したので、07年2月末にて登録を一時中止し、プロトコル改訂後の8月に再開した。08年3月に107例の登録となり、ランダム化第II相部分の評価とその結果に基づく第III相試験への移行を検討する時期に近づきつつある。

D. 考察

食道がんに対する化学放射線療法の有効性は広く内外で認められており、現在の検討課題は放射線と併用する化学療法レジメンの内容に移ってきた。5-FUは抗腫瘍効果の他に放射線増感剤としての作用を有し、5-FUの投与法は効果と有害反応の面から低用量(200-300mg/m²)で長時間(4週間以上)の持続点滴静注が至適と考えられている。一方シスプラチンは少量連日で放射線と併用すると、低酸素細胞に対する増感効果および放射線による亜致死傷害からの細胞修復阻害作用を示す。低用量FP・RT同時併用療法はすでにわが国の食道がん治療の現場に浸透し、その抗腫瘍効果と毒性が少なそうだという感触のもとに臨床試験による確たるエビデンスを得ないままpracticeとしてわが国で普及しつつある。そこでJEOGは、低用量FP・RT同時併用療法を科学的に検証するために、ランダム化第II/III相試験を行うことになった。

症例集積遅延に対して登録期間の延長、適格

規準の緩和やJCOG消化器がん内科グループからの新規施設加入などの対策を講じてきた結果、2007年2月末現在84例（第II相部分目標；110例）登録された。しかしこの時点でのグループ検討の結果、プロトコル治療との因果関係が“possible”と考えられる治療関連死亡が7例みられ、プロトコル「15.1.2.有害事象の許容範囲」の「第II相部分（予定登録数110例）での治療関連死が4例となった時点で、最終的な治療関連死割合の点推定値が3%以上となることが明らかたため、登録を即刻中止する。」という規定に基づき、登録中止を決定した。3%採用の参考としたJCOG9516より進行した症例を対象としている研究であり、3%を越えたとしても研究継続の妥当性が失われる訳ではないとの意見のもとにプロトコル改訂を行い、改訂後の8月に再開した。08年3月に107例の登録となり、次々回モニタリングの結果をもとにランダム化第II相部分を評価し、その結果により第III相試験への移行を判定する予定である。

E. 結論

低用量シスプラチン/5-FU・放射線同時併用療法の有効性と安全性を科学的に検証するために、ランダム化第II/III相試験を進行中である。登録促進策を講じた結果、ランダム化第II相部分の目標に到達しつつあったが、治療関連死亡が7例に達したために登録の一時中止を余儀なくされた。プロトコル改訂後に登録を再開し、ランダム化第II相部分の評価とその結果に基づく第III相試験への移行を検討する時期に近づきつつある。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 研究成果の刊行に関する一覧を参照

2. 学会発表

- (1) 安藤暢敏：教育講演「食道癌治療の現状と展望 State of the Art」第43回 日本癌治療学会総会、2005、名古屋
- (2) 安藤暢敏：教育セッション「癌治療 update 食道癌」第45回 日本癌治療学会総会、2007、京都
- (3) 中村 努、他：パネルディスカッション「進行食道癌の治療戦略 - 化学放射線療法 vs 外科療法-」進行食道癌に対する集学的治療の戦略. 第69回 日本臨床外科学会総会、2007、横浜
- (4) 松原久裕、他：シンポジウム「食道癌根治的化学放射線療法における Salvage 手術の意義」術後再発からみた食道癌根治的化学放射線療法における Salvage 手術の意義. 第107回 日本外科学会総会、2007、大阪
- (5) 渡辺 剛、他：シンポジウム「食道癌 Salvage 治療の現状と今後の展望」食道癌におけるサルベージ治療の現状と適応. 第62回 日本消化器外科学会総会、2007、東京
- (6) 矢野雅彦、他：ワークショップ「Salvage surgery への移行への時期判断と成績向上の工夫」Salvage surgery の適応をめぐる問題点. 第59回 日本食道学会学術集会、2005、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし。

Japan Esophageal Oncology Group: JEOG(食道がんグループ)

厚生労働省科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(平成 14 年度)

「食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究」

厚生労働省がん助成金指定研究 3(14 指-3)

「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班

厚生労働省がん助成金指定研究 4(14 指-4)

「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班

JCOG0303

食道 LDPF-RT Phase II/III

局所進行胸部食道がんに対する Low Dose Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法と Standard Dose Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法とのランダム化第 II/III 相試験実施計画書(案)

研究代表者

安藤 暢敏

東京歯科大学市川総合病院外科

〒272-8513 千葉県市川市菅野 5-11-13

電話: 047-322-0151 内線(2014)

FAX: 047-325-4456

e-mail: nando@tdc.ac.jp

研究事務局

篠田 雅幸

愛知県がんセンター胸部外科

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL 052-762-6111

FAX 052-763-5233

E-mail mshinoda@aichi-cc.jp

2002 年 12 月 06 日 プロトコールコンセプト提出

2002 年 12 月 18 日 プロトコールコンセプト承認

2004 年 2 月 20 日 プロトコール承認

2004 年 4 月 23 日 第1回プロトコール改訂

2004 年 12 月 24 日 第2回プロトコール改訂

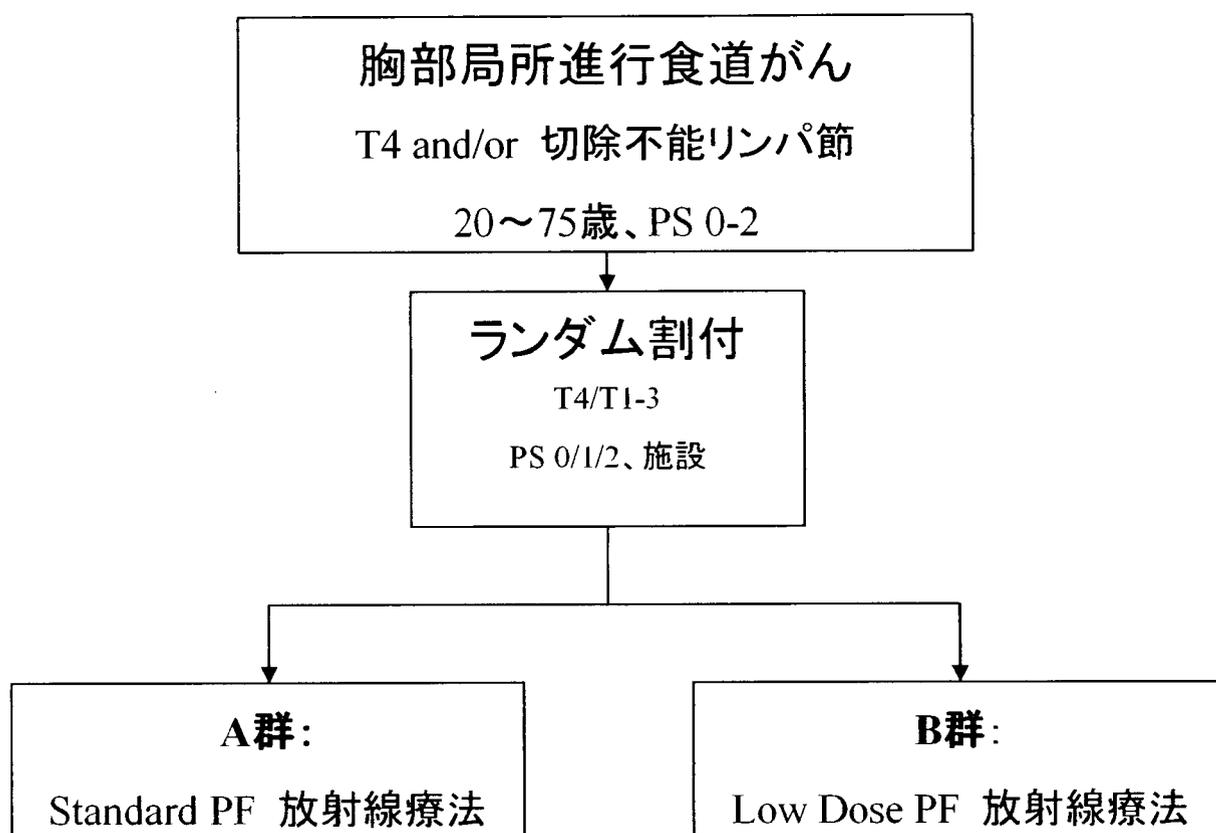
2005 年 3 月 31 日 第3回プロトコール改訂

2006 年 11 月 27 日 第4回プロトコール改訂

2007 年 7 月 25 日 第5回プロトコール改訂

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

遠隔臓器転移の無い、切除不能と判断される胸部局所進行食道がんに対する、Low-Dose PF・放射線同時併用療法の有効性と安全性を評価するため、標準治療である Standard PF・放射線同時併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を行なう。

Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints として完全奏効割合、治療完遂割合、PS 毎の治療完遂割合、有害事象とする。

0.3. 対象

- 1) 内視鏡生検にて、食道癌(扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌のいずれか)が証明されている。
- 2) 食道造影にて、腫瘍が胸部食道(Te)に局限する。
- 3) 登録前の CT 画像にて、切除不能と判断される。
- 4) 登録前の画像診断で下記のいずれも認めない。
 - i) 遠隔リンパ節転移以外の遠隔臓器転移
 - ii) 食道気道瘻
 - iii) 食道縦隔瘻
- 5) 登録時の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 6) PS(ECOG) が 0、1、2 のいずれかである。
- 7) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法・放射線療法の既往が無く、食道癌に対して内視鏡的切除術を除く前治療が無い。
- 8) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

0.4. 治療

A 群: Standard PF・放射線療法群

5-FU 700mg/m²/day civ day1~4、day29~32
CDDP 70mg/m² div day1、 day29
RT 60Gy/30fr/6w (5日間/週) × 6週

B 群: Low Dose PF・放射線療法群

5-FU 200mg/m²/day civ (5日間/週) × 6週
CDDP 4mg/m²/day div (5日間/週) × 6週
RT 60Gy/30fr/6w (5日間/週) × 6週

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:

第Ⅱ相部分 110例

登録期間: 2年。追跡期間: 半年~1年(110例目の登録終了後2回目のモニタリング)

第Ⅲ相部分 364例(非劣性の場合の参考値)

登録期間: 5年(第Ⅱ相部分を含む)。追跡期間: 登録終了後1年

第Ⅱ・Ⅲ相部分をあわせた総研究期間: 6年

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準等、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、17.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入等: JCOG データセンター(17.11.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(17.10.)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
Nobutoshi Ando	Postoperative adjuvant therapy for completely resected esophageal cancer.	Mark Ferguson	Difficult Decisions in Thoracic Surgery	Springer		265-70	2007

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
安藤暢敏	がん治療の controversy 1) 食道がんの 治療選択: 化学放射線 療法 vs. 外科的切除	臨床腫瘍 内科学入門		332-336	2005
H. Fujita, S. Sueyoshi, H. Yamana, et al	Esophagectomy: Is it Necessary after Chemoradiotherapy for a Locally Advanced T4 Esophageal Cancer? Prospective Nonrandomized Trial Comparing Chemoradiotherapy with Surgery versus without Surgery.	World J Surg	29	25-31	2005
T. Nakamura, K. Hayashi, M. Ota, et al	Salvage surgery after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer.	Esophagus	2	123-128	2005
三浦 昭順、 永井 鑑、 河野 辰幸、 他	進行・再発食道癌に対するsecond-lineとしてのDocetaxel + Nedaplatin併用療法の検討.	日気食会報	56(4)	336-342	2005

M. Yano, T. Yasuda, H. Miyata, et al	Correlation Between Histological Effects on the Main Tumors and Nodal S tatus After Chemor adiotherapy for Squamous Cell Carci noma of the Esophagus.	J Surg Oncol	89	244-250	2005
M. Tahara, A. Ohtsu, S. Hironaka, et al	Clinical Impact of C riteria for Complete Response(CR) of Pri mary Site Treatment of Esophageal Canc er.	Jpn J Clin Oncol	35(6)	316-323	2005
T. Yano, M. Manabu, A. Ohtsu, et al	Photodynamic therapy as salvage treatm ent for local fail ures after definit ive chemoradiother apy for esophageal cancer.	A Society for Gastrointes- tinal Endoscopy	62(1)	31-36	2005
平尾 素宏、 藤谷 和正、 辻仲 利政	根治切除不能進行食 道癌に対する Nedaplatin/Adriam ycin/5-FU (NAF) 併用療法のPhase I Study.	Jpn J Cancer Chemother	32(1)	53-56	2005
松原 久裕、 落合 武徳	進行食道癌治療への 挑戦.	外科治療	93(2)	215-216	2006
Nakamura T, et al	Chemoradiotherapy With and without esophagectomyfor advanced esophagealc ancer.	Hepato-Gastr oenterology	53	705-709	2006
Tomimaru Y, Yano M, Takachi K, Miyashiro I, Ishihara R, Nishiyama K, Sasaki Y, Ishikawa O, Doki Y, Imaoka S.	Factors affecting the prognosis of patients with esophageal cancer undergoing salvage surgery after definitive chemoradiotherapy.	J Surg Oncol	93 (5)	422-428	2006

Zhang S, Hironaka S, Ohtsu A, et al	Computer assisted analysis of biopsy specimen microvessels predicts the outcome of esophageal cancers treated with chemoradiotherapy.	Clin Cancer Res	12(6)	1735-1742	2006
Suwa T, Kitagawa Y, Sasaki T, Shatari T Sakuma M, Kitajima M	Release of band cells from the bone marrow is impaired by preoperative chemoradiation in patients with esophageal carcinoma: increased risk of postoperative pneumonia	Langenbecks Arch Surg	391(5)	461-466	2006
江原一尚、 堤 謙二、 宇田川晴司、他	大動脈浸潤食道癌の集学的治療中に発症した大動脈食道瘻に対して予防的大動脈ステントグラフトが有用であった1例	手術2007	61(13)	1965-70	2007
中村 努、 大田正穂、 成宮孝祐、他	食道癌における初期治療としての根治的化学放射線療法	癌の臨床	53(1)	43-7	2007
中村 努、 大田正穂、 成宮孝祐、他	予後よりみた食道癌に対する化学放射線療法後salvage手術の適応.	癌の臨床	53(10)	619-23	2007
Matsubara H	Salvage surgery for esophageal carcinoma after definitive chemoradiation therapy.	Ann Thorac Cardiovasc Surgery	13(5)	293-5	2007
Takeuchi S, Ohtsu A, Minashi K, et al	A Retrospective Study of Definitive Chemoradiotherapy for Elderly Patients With Esophageal Cancer	Am J of Clin Oncol	30(6)	607-11	2007

竹内 裕也、 北川 雄光、 安藤 暢敏、他	胸部食道癌に対する根治的 化学放射線療法後 salvage 手術の検討	癌の臨床	53(10)	599-604	2007
佐藤 弘、 坪佐 恭宏、 朴 成和、他	胸部食道癌に対する根治 目的放射線化学療法 後のsalvage手術の意 義と適応について	癌の臨床	53(10)	635-9	2007
Shimada H, Shiratori T, Okazumi S, Matsubara H, et al.	Have surgical outcomes of pathologic T4 esophageal squamous cell carcinoma really improved? Analysis of 268 cases during 45 years of experience.	J Am Coll Surg.	206(1)	48-56	2008
Saito Y, Takisawa H, Ken Kato, et al	Endoscopic submucosal dissection of recurrent or residual superficial esophageal cancer after chemoradiotherapy	GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY	67(2)	355-9	2008

Postoperative Adjuvant Therapy for Completely Resected Esophageal Cancer

Nobutoshi Ando

The standard procedure for esophageal cancer resection among surgeons in Japan has been a transthoracic esophagectomy with lymphadenectomy. Since the late 1980s, a three-field lymphadenectomy including dissection in the neck, mediastinum, and abdomen for patients with cancer of the thoracic esophagus has become popular among Japanese esophageal surgeons seeking a more curative intent. The rationale for an extensive three-field lymphadenectomy¹ is based on the empirical intelligence accumulated from a conventional two-field lymphadenectomy, namely a relatively high incidence of cervical nodal metastases and cervical nodal recurrences. Therefore, cervical lymphadenectomy was added and an upper mediastinal lymphadenectomy was performed thoroughly in keeping with the new philosophy regarding aggressive surgical therapy.

Nonetheless, the 5-year survival rate of the patients with pathological stage IIa to IV squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus remains relatively modest at less than 40%.² The surgical invasiveness of this procedure is approaching the limits of tolerability for patients, precluding even more aggressive surgery. Therefore, to improve outcome for esophageal cancer patients, the development of effective multimodality treatment is urgently required. In Western countries, preoperative (neoadjuvant) chemotherapy or chemoradiotherapy^{3,4} predominates. Japanese surgeons historically have preferred to wait until after surgery to avoid increasing operative morbidity, considering the invasiveness of transthoracic esophagectomy with extensive lymphadenectomy.

32.1. Growth of Surgical Adjuvant Therapy for Resected Esophageal Cancer in Japan

Since 1978, the Japan Esophageal Oncology Group (JEOG), a subgroup of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG),⁵ has been developing adjuvant therapies for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) using prospective, randomized, controlled trials. Regarding the histology of the tumors, squamous cell carcinoma comprises more than 90% of the patients with esophageal cancer in Japan. The second phase III study (JCOG8201⁶ 1981–1984) revealed that the 5-year survival in the postoperative irradiation group (50Gy) was significantly higher than that in the preoperative plus postoperative irradiation (30 + 24Gy) group (level of evidence 1b). The third phase III study (JCOG8503⁷ 1984–1987) was designed to compare postoperative irradiation (50Gy) and postoperative combination chemotherapy with cisplatin and vindesine. This study revealed that there was no significant difference in survival between the two groups (level of evidence 1b). Although these results suggest that chemotherapy had an effect on survival equivalent to postoperative irradiation, the results could also have been interpreted as demonstrating that neither postoperative chemotherapy nor irradiation had an impact on survival when compared to surgery alone. Even though the postoperative irradiation regimen in the second and third studies were the same, the 5-year survival in the postoperative irradiation group in the third study

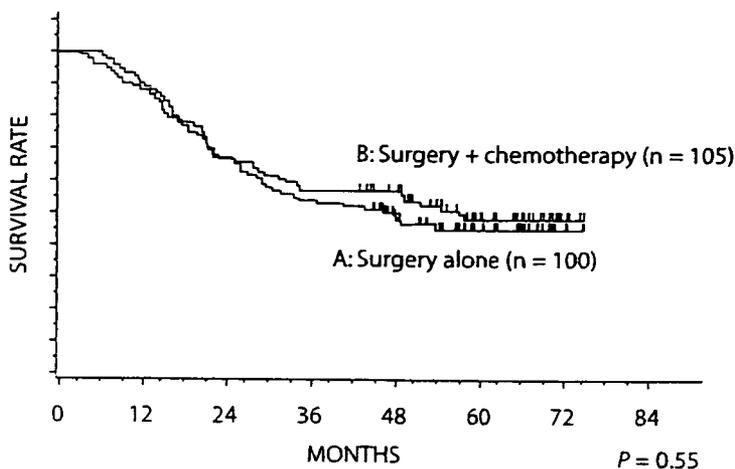


FIGURE 32.1. Overall survival curves of all registered patients randomized to surgery alone or surgery and postoperative chemotherapy with cisplatin and vindesine. The 5-year overall survival was 45% in patients with surgery alone and 48% in patients with surgery plus chemotherapy ($p = 0.55$).

(44%) was better than that in the second study (33%). This may be explained by improvements in the cervico-upper mediastinal lymphadenectomy, which was developed during the period of the third study.

Following the surgical improvements, it again became important to study whether adjuvant chemotherapy following optimal surgery had any additional impact on survival. The fourth phase III study (JCOG8806⁸) was thus designed to compare surgery alone with surgery plus postoperative chemotherapy with cisplatin and vindesine.

32.2. Postoperative Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and Vindesine for Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma

In JCOG8806, a total of 205 patients with stage I to IV esophageal squamous cell carcinoma underwent transthoracic esophagectomy with lymphadenectomy between December 1988 and July 1991 at 11 institutions. These patients were randomized into a surgery alone group (100 patients) and a surgery plus chemotherapy group (105 patients). The surgery plus chemotherapy group received two courses of cisplatin (70 mg/m²) and vindesine (3 mg/m²). This is the same postoperative chemotherapy regimen used in the third phase III study. While the chemotherapy doses were low by Western standards, there was only one treatment-related death in the surgery plus chemotherapy group. Therefore, the chemotherapy dose was consistent with general policies in Japan.

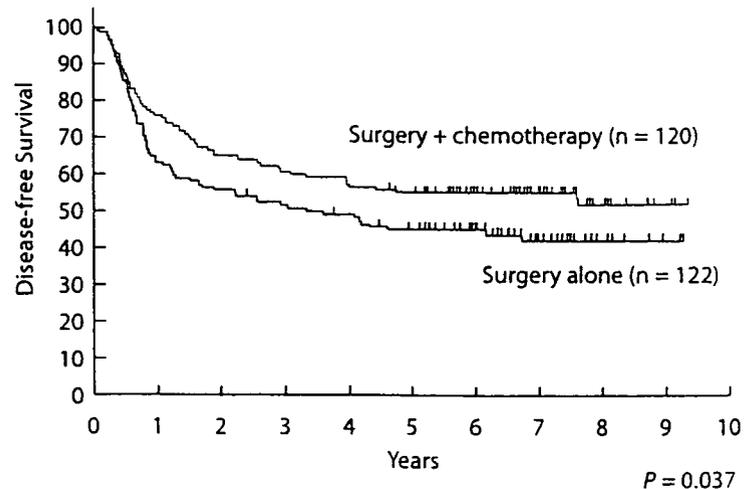
The 5-year survival rate was 45% with surgery alone, and 48% with surgery plus chemotherapy (Figure 32.1). There were no statistically significant differences in survival between two groups (log-rank, $p = 0.55$), even with lymph node stratification, pN0 or pN1. Based on these data, it was concluded that postoperative adjuvant chemotherapy using cisplatin and vindesine has no additive effect on survival in patients with ESCC compared to surgery alone (level of evidence 1b).

32.3. Postoperative Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and Fluorouracil for Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma

The JEOG phase II study of cisplatin and vindesine for patients with advanced esophageal cancer (JCOG8703)⁹ suggested that the chemotherapy used in the above JCOG 8806 study had only a modest effect (level of evidence 3b). In contrast, a JEOG phase II study (JCOG8807)¹⁰ of cisplatin and 5-fluorouracil demonstrated a promising response rate of 36% (level of evidence 3b). We therefore initiated a randomized, controlled trial (JCOG9204)¹¹ to determine whether postoperative adjuvant chemotherapy using a combination of cisplatin and 5-fluorouracil has an additive effect on disease-free survival and overall survival in patients with stage IIa, IIb, III, or IV due to M1 esophageal squamous cell carcinoma.

Patients undergoing transthoracic esophagectomy with lymphadenectomy between July 1992 and January 1997 at 17 institutions were random-

FIGURE 32.2. Disease-free survival curves of all registered patients randomized to surgery alone or surgery and postoperative chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil. The 5-year disease-free survival was 45% in patients with surgery alone and 55% in patients with surgery plus chemotherapy ($p = 0.037$).

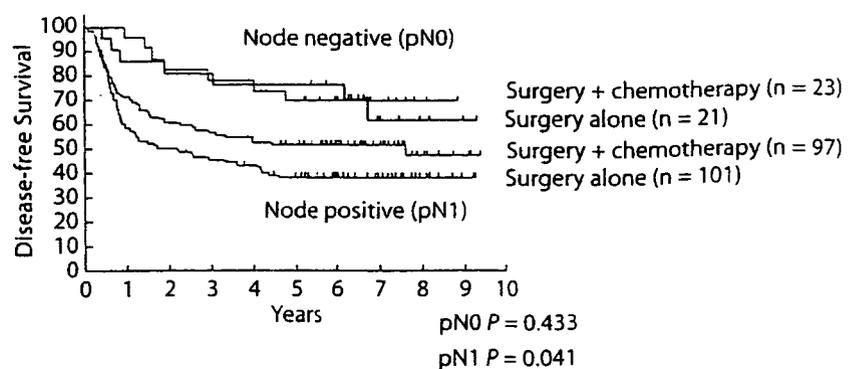


ized to receive surgery alone or surgery plus chemotherapy. Chemotherapy included two courses of cisplatin ($80\text{mg}/\text{m}^2/1$ day) and 5-fluorouracil ($800\text{mg}/\text{m}^2/5$ days) within 2 months after surgery. Eligible patients were stratified according to lymph node status (pN0 vs. pN1). The primary endpoint was disease-free survival. Of the 242 patients, 122 were assigned to surgery alone, and 120 to surgery plus chemotherapy. In the surgery plus chemotherapy group, 91 patients (75%) received both full courses of chemotherapy; grade 3 or 4 hematologic or nonhematologic toxicities were limited. The 5-year disease-free survival rate was 45% with surgery alone, and 55% with surgery plus chemotherapy (one-sided log-rank, $p = 0.037$; Figure 32.2). In the pN0 subgroup, the 5-year disease-free survival was 76% in surgery alone group and 70% in surgery plus chemotherapy group ($p = 0.433$). In the pN1 subgroup, it was 38% in surgery alone group and 52% in surgery plus chemotherapy group ($p = 0.041$; Figure 32.3). Mortality risk reduction by postoperative chemotherapy was remarkable in the subgroup with

lymph node metastases. The 5-year overall survival rates were 52% and 61% respectively ($p = 0.13$; Figure 32.4).

We found that disease-free survival in the surgery-plus-chemotherapy arm was superior to that with surgery alone with marginal statistical significance even though no difference was shown for overall survival. We can offer two hypotheses to explain the divergence between disease-free survival and overall survival. One is the effect of imbalance in extent of lymphadenectomy between the arms. The other is the sham of overall survival data. We believe that the difference in disease-free survival between the two study arms probably resulted from eradication of intranodal and perinodal micrometastatic disease by chemotherapy. The benefit of chemotherapy for overall survival was diluted by subsequent therapy given after recurrence, for example, chemoradiotherapy or extirpation of lymph nodes. We favor this second hypothesis and consider disease-free survival prolongation by adjuvant chemotherapy to reflect the true patient benefit.

FIGURE 32.3. Disease-free survival curves of all registered patients randomized to surgery alone or surgery and postoperative chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil, stratified by nodal status. In the pN0 subgroup, the 5-year disease-free survival was 76% in surgery alone group and 70% in surgery plus chemotherapy group ($p = 0.433$). In the pN1 subgroup, it was 38% in surgery alone and 52% in surgery plus chemotherapy ($p = 0.041$).



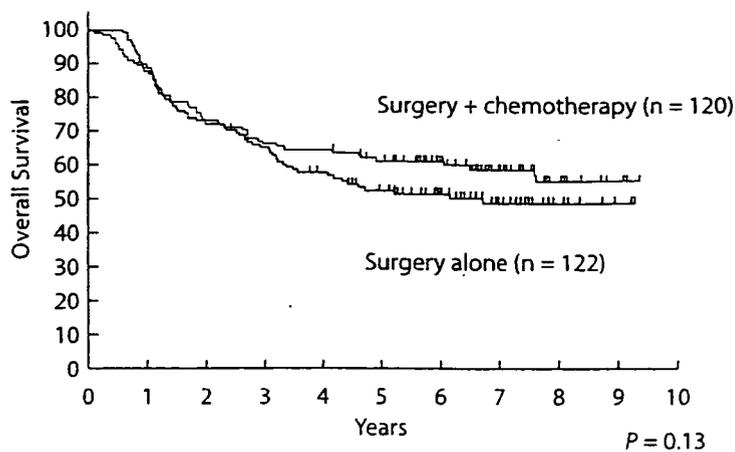


FIGURE 32.4. Overall survival curves of all registered patients, disease-free survival curves of all registered patients randomized to surgery alone or surgery and postoperative chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil. The 5-year overall survival was 52% in patients with surgery alone and 61% in patients with surgery plus chemotherapy ($p = 0.13$).

On the basis of these data, we concluded that postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil has a detectable preventive effect on relapse in patients with ESCC compared with surgery alone. Accordingly, the present standard modality for stage II and III ESCC in Japan is transthoracic esophagectomy with extensive lymphadenectomy followed by chemotherapy with cisplatin and fluorouracil (level of evidence 1b; recommendation grade A). In the future we need to know the optimal time for giving effective adjuvant chemotherapy, and a randomized, controlled trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with neoadjuvant chemotherapy using cisplatin and 5-fluorouracil is ongoing (JCOG9907).

The present standard modality for stage II and III esophageal squamous cell cancer in Japan is transthoracic esophagectomy with extensive lymphadenectomy followed by chemotherapy with cisplatin and fluorouracil (level of evidence 1b; recommendation grade A).

32.4. Study of Adjuvant Chemotherapy Reported from Western Countries

As mentioned before, preoperative (neoadjuvant) chemotherapy or chemoradiotherapy predominates in the Western countries, and only the following studies regarding postoperative adjuvant chemotherapy are available from a literature-

based review. The French Association for Surgical Research performed a randomized controlled trial¹² comparing surgery alone with postoperative adjuvant chemotherapy using cisplatin and 5-fluorouracil for patients with ESCC. Before randomization, they stratified 120 patients into two strata, curative complete resection and palliative resection leaving macroscopic or microscopic tumor tissue. Chemotherapy consisted of a maximum of eight courses (minimum six courses) of cisplatin ($80\text{mg}/\text{m}^2/1$ day or $30\text{mg}/\text{m}^2/5$ days) and 5-fluorouracil ($1000\text{mg}/\text{m}^2/5$ days) within 1.5 months after surgery. Overall survival was similar between two groups with almost identical medians of 13 months in adjuvant chemotherapy group (52 patients) and 14 months in surgery alone group (68 patients). The survival curves with and without chemotherapy were similar in stratum of curative resection, with identical median of 20 months, and in stratum of palliative resection, with identical median of 9 months. On the basis of these data, they concluded that cisplatin and 5-fluorouracil are not useful for patients with ESCC who have not undergone curative resection (level of evidence 1b).

Armanios and colleagues carried out a multicenter phase II trial¹³ of postoperative paclitaxel and cisplatin in patients with R0 resected, pathological T2N1 to T3-4 Nany adenocarcinoma of the distal esophagus, gastro-esophageal junction, or gastric cardia. Postoperative chemotherapy consisted of four cycles of paclitaxel ($175\text{mg}/\text{m}^2$) followed by cisplatin ($75\text{mg}/\text{m}^2$) every 21 days. Fifty-nine patients were recruited from 20 centers. Two-year survival was 60%, and they compared this with their historic control

value with surgery alone of 38%. They concluded that adjuvant paclitaxel and cisplatin may improve survival in completely resected patients with locally advanced adenocarcinoma of the distal esophagus, GE junction, and cardia (level of evidence 3).

32.5. Postoperative Radiotherapy

Preoperative radiotherapy had been the standard treatment for patients with ESSC until the early 1980s in Japan. Based on the result of an above-mentioned randomized controlled trial, in which the 5-year survival rate of postoperative irradiation (50Gy) group was significantly higher than that in the preoperative plus postoperative irradiation (30 + 24Gy) group, thereafter postoperative radiotherapy took the place of preoperative radiotherapy. In order to determine whether postoperative radiotherapy had an additive effect on survival of patients who underwent esophagectomy, randomized, controlled trials were carried out. French Associations for Surgical Research performed a randomized, controlled trial¹⁴ comparing surgery alone with surgery followed by radiotherapy of 45 to 55 Gy for patients with ESSC. The median survival time was almost identical to 13 months in surgery alone group (119 patients) and in postoperative radiotherapy group (102 patients). They concluded that postoperative radiotherapy did not improve survival, and this lack of improvement in survival was present regardless of lymph node status (level of evidence 1b). In another randomized, controlled trial¹⁵ comparing surgery alone with surgery (followed) by radiotherapy for patients with both ESSC and adenocarcinoma, 130 patients were stratified into two subgroups: resection (60 patients) and palliative resection (70 patients). Radiation dose to the target volume was 49Gy after curative resection and 52.5 Gy after palliative resection. The median survival time in postoperative radiotherapy group (65 patients) was 8.7 months, which was shorter than 15.2 months for surgery alone group (65 patients). On the basis of these data, they concluded that the role of postoperative radiotherapy is limited to a specific group of patients with residual tumor in the mediastinum after operation (level of evidence

1b). Postoperative radiation therapy is appropriate in the specific group of patients with an R0 resection of squamous cell esophageal cancer with a T4 tumor invading the tracheobronchial tree or the aorta and with bulky N1 disease abutting neighboring structures (recommendation grade A).

Invasive preoperative explorations are recommended in order to achieve a more accurate selection of patients for resection after induction therapy (level of evidence 2++; grade of recommendation B).

In well-identified subgroups, such as patients with mediastinal downstaging to N0-1 status, the benefits of surgery are more significant (level of evidence 2+; grade of recommendation C).

References

1. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, et al. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994;220:364-373.
2. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, et al. Improvement in the results of treatment of advanced squamous esophageal carcinoma over fifteen consecutive years. *Ann Surg* 2000;232:225-232.
3. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337:161-167.
4. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:305-313.
5. Shimoyama M, Fukuda H, Saijo N, et al. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:158-162.
6. Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, et al. Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma: randomized evaluation trial in eight institutions. *Chest* 1988;93:1054-1058.
7. Japan Esophageal Oncology Group. A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal carcinoma. *Chest* 1993;104:203-207.
8. Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: The Japan Clinical Oncology

- Group study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:205-209.
9. Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, et al. Phase II evaluation of cisplatin and vindesine in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: Japan Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* 1991;21:176-179.
 10. Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, et al. Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: Japan Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* 1992;22:172-176.
 11. Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003;21:4592-4596.
 12. Pouliquen X, Levard H, Hay JM, et al. 5-fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research. *Ann Surg* 1996;223:127-133.
 13. Armanios MA, Xu R, Forastiere AA, et al. Adjuvant chemotherapy for resected adenocarcinoma of the esophagus, gastro-esophageal junction, and cardia: phase II trial (E8296) of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004;22:4495-4499.
 14. French University Association for Surgical Research, Teniere P, Hay J, Fingerhut A, et al. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:123130.
 15. Fok M, Sham ST, Choy D, et al. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993;113:138-147.

2) がん治療のcontroversy

1) 食道がんの治療選択：

化学放射線療法 vs 外科的切除

本邦におけるこれまでの固形がん治療、とくに消化器がん治療の多くは、外科的切除が第一選択とされ圧倒的に外科主導で行われてきた。治療困難ながんの一つである食道がん治療の領域でも、40有余年にわたり、開胸開腹という大きな侵襲を伴う外科的切除術を中心に展開されてきた。その結果、「外科手術によりどの程度進んだがんをどこまで治せるか」が比較的明確になった。最近、化学放射線併用療法などの非外科的治療の発達、普及に伴い、食道がん治療は著しく多様化し、治療選択肢も増え治療の個別化が急速に進んでいる。そのような状況の中で日本食道疾患研究会（現日本食道学会）が2002年12月に出版した“食道癌治療ガイドライン”¹⁾では、通常行われている治療法として食道切除・再建、リンパ節郭清と、化学・放射線療法とが壁深達度T1b, T2, T3のいずれの範疇にも併記されている。その両者を標準治療と解釈するのは時期尚早であり問題があるが、かつてのように外科手術一辺倒ではなく両者が併記されるほどcontroversialになりつつある。本稿では現在進行型の化学放射線療法 vs. 外科的切除のcontroversyについて、これまでの臨床試験の成績などをふまえ進行度別に述べる。

(1) 食道がんに対する非外科的治療の変遷

食道癌に対する放射線単独治療は、前述してきた外科手術第一選択というような状況の中で、年齢的条件や局所進行度条件などの理由による切除不能例を主な対象として行われてきた。したがって対象症例は高齢者や全身状態不良例が多く、その成績は全国集計の結果²⁾ 5年局所制御率20%、5年生存率9.8%というように極めて不良であった。他のまとまった報告³⁾でも成

績は同様で、5年生存率9.0%、Stage IIで9.9%、Stage IIIでは2.6%と不良であった。

食道がんは他の消化器がんに比べ化学療法感受性が比較的良好であり、化学療法はこれまで進行食道がんに対し積極的に行われてきた。食道がん治療のなかで化学療法の位置づけは化療単独治療、手術補助化療、化学放射線併用療法の3者であるが、化療単独治療、補助化療の詳細は他項に委ねる。

食道がんに対する非外科的治療として、1980年代より欧米では放射線と化学療法を同時併用する化学放射線療法の臨床試験が積極的に行われて来た。A1-Sarrafら⁴⁾は、食道扁平上皮がんに対する化学放射線療法と放射線治療単独とのRCTを行い、放射線単独群に対して化学放射線療法群が生存期間中央値および5年生存率で有意に優れているとの結果を1997年に報告した。これらの科学的エビデンスを基に米国での実地医療のPattern of Care Study (PCS)⁵⁾においても、食道がん治療として根治目的の化学放射線療法が最も多く行われ、非外科的治療の標準治療となっている。

(2) Stage別のcontroversy

a. T4, M1lym食道がん治療のcontroversy

食道がん外科的切除例の治療成績は、専門施設での5年生存率で50%⁶⁾、全国登録調査⁷⁾では35%を越えるまでに向上してきている。しかしT4, M1lym（頸部リンパ節の一部や腹腔動脈周囲などの遠隔リンパ節転移例）などの局所進行食道がんでは腫瘍の完全切除が不可能であり、いわゆる姑息切除となる不完全切除例の予後は生存期間中央値は約6カ月、5年生存率は5～8%と極めて不良である。数%の治癒しか得られないにもかかわらず開胸開腹という過大な侵襲を加える外科手術は、遠隔成績と術後QOLを考慮すれば不完全切除に終わる症例に対する妥当な治療法とは言い難く、忌避しなければならない。しかしこれら姑息切除